

【研究報告】

大量自家血オゾン療法と酸化ストレス

上村晋一, 中原王寿, 栗崎省吾, 種子野季充子

日本医療・環境オゾン研究会会報, Vol.18, No.2, 41-44. (2011)

臨床報告 大量自家血オゾン療法と酸化ストレス

阿蘇立野病院 九州オゾンマグネ療法研究センター 上村晋一, 中原王寿, 栗崎省吾, 種子野季充子

要旨 われわれは、10例の成人（男性：女性＝2：8）に対して大量自家血液オゾン療法（以下、オゾン療法）を実施し、治療前後で酸化ストレス、抗酸化力および潜在的抗酸化能を測定した。その結果、治療前と比較して治療後の酸化ストレスは統計学的有意差をもって低下した（ $p=0.024$ ：Paired t test）。一方、抗酸化力は有意差をもって上昇し（ $p=0.023$ ）、潜在的抗酸化能も有意に上昇した（ $p=0.001$ ）。
キーワード：大量自家血オゾン療法、酸化ストレス、抗酸化力、d-ROMs test、BAP test

1. はじめに

近年、わが国で増加している生活習慣病は、直接的に生体の酸化ストレス防御系と関連するといわれている。酸化ストレスを測定する方法として、FRAS4（Free Radical Analytical System 4：H&D社、輸入元ウイスマー社）が簡便に用いられている。この方法では、血液を試料として酸化ストレスの指標の一つであるHydroperoxide（R-OOH）を測定し、d-ROMs test値（Reactive Oxygen Metabolites）として数値化している。一方、抗酸化力の指標としてのBAP test値（Biological Antioxidant Potential）は、血清または血漿による三価鉄イオンの還元力の定量値である。また、潜在的抗酸化能を表す修正比として、修正BAP test値 / d-ROMs test値が用いられている。そこで、今回われわれはこれらを計測することによってオゾン療法の酸化ストレスに対する影響を考察した。

2. 対象ならびに方法

症例は、10例の成人（男性：女性＝2：8、平均年齢 61.9 ± 7.5 才（51～72歳））で、健常者はおらず、罹病疾患は高血圧、糖尿病、脂質異常症、更年期障害、胃がん、子宮がん、前立腺がん、筋委縮性側索硬化症、強皮症と様々であった（重複例含む）。治療は日本医療・環境オゾン研究会の治療法に準じて1回につき総オゾン量 $1000 \mu\text{g}$ を平均 11.3 ± 2.2 回施行した。施行間隔は平均 10.6 ± 5.0 日。治療前後に採取した血液のd-ROMs test値と血清のBAP test値を測定し、修正比を求めるとともに、これらの値を比較検討した。

3. 結果ならびに考察

被験者10人のオゾン療法実施前後のd-ROMs test値を測定した結果、d-ROMs test値は 370.1 ± 101.3 から 306.5 ± 56.1 （U CARR）へと有意に低下することを示した（ $p=0.024$ ：Paired t test）（図1）。

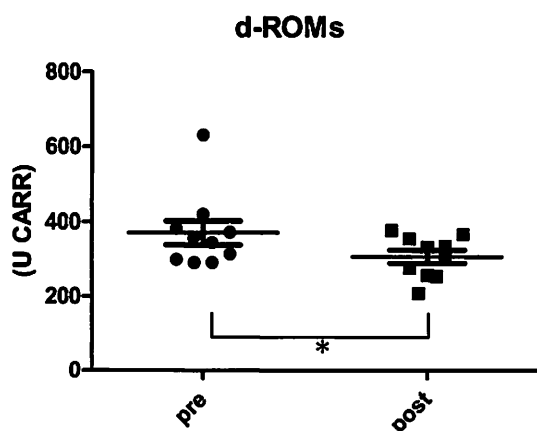


図1 オゾン療法実施前後の血液 d-ROMs test 値

一方、オゾン療法実施前後のBAP test値は 2032.0 ± 319.4 から 2244.0 ± 191.3 （ $\mu\text{mol/L}$ ）へと有意に上昇

することを示した ($p=0.023$) (図 2)。

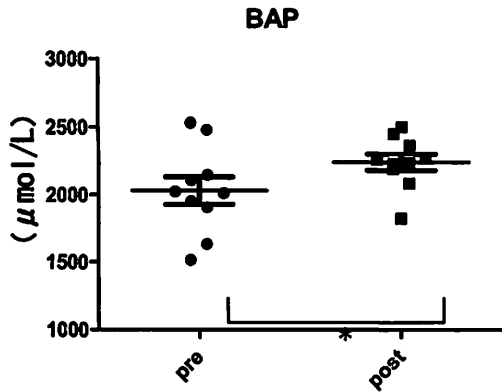


図 2 オゾン療法実施前後の血清 BAP test 値

また、オゾン療法実施治療前後の修正 BAP test 値 / d-ROMs test 値 すなわち修正比は、 0.7636 ± 0.1870 から 1.008 ± 0.2323 となり、有意に上昇することを示した ($p=0.001$) (図 3)。

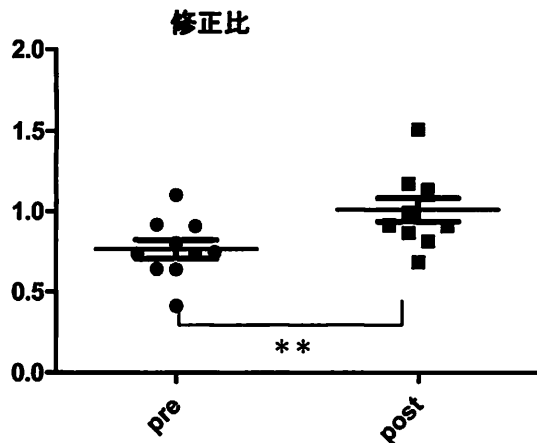


図 3 オゾン療法実施治療前後の修正 BAP test 値 / d-ROMs test 値

一般的に酸化ストレスは、生体内で生成する活性酸素群の酸化損傷力と生体内の抗酸化システムの抗酸化ポテンシャルとの差といわれている。現在、酸化ストレスの生体影響はさまざまな分野で活発に多く論じられている。医学においては、早老および動脈硬化（その結果である脳梗塞や心筋梗塞などの虚血性疾患）、いくつかの炎症性疾患やアルツハイマー病、パーキンソン病などの変性疾患あるいは癌などにおいて活性酸素やフリーラジカルが過剰に産生され、抗酸化機構の働きがその消去に間に合わず酸化ストレスと抗酸化防御系のバランスが崩れることで酸化ストレスが発生すると考えられている。

d-ROMs test (Reactive Oxygen Metabolites) は、生体内の活性酸素やフリーラジカルを直接計測するのではなく、それらにより生じた血液中のヒドロペルオキシド (R-OOH: 活性酸素やフリーラジカルにより酸化反応を受けた脂質、たんぱく質、アミノ酸、核酸などの総称。酸化ストレス度のマーカー) 濃度を呈色反応で計測し、生体内の酸化ストレス度の状態を総合的に評価するものである。d-ROMs test 値の目安として 200~300 U.CARR が正常、301~320 U.CARR はボーダーライン、321~340 U.CARR は軽度の酸化ストレス、341~400 U.CARR は 中程度の酸化ストレス、401~500 U.CARR は 強度の酸化ストレス、さらに 501 U.CARR を超えると かなり強度な酸化ストレスを呈していると評価されている。

また、BAP test (Biological Antioxydant Potential) は、血漿中抗酸化物質が活性酸素やフリーラジカルに電子を与え、酸化反応を止める還元能力を計測し、抗酸化力を評価するものである。すなわち、血漿における活性酸素やフリーラジカルに対抗する内因性抗酸化物質（アルブミン、トランスフェリン、セルロプラズミン、ビリルビン、尿酸、還元型グルタチオンなど）や外因性抗酸化物質（トコフェロール、カロテン、ユビキノン、アスコルビン酸、メチオニン、フラボノイド、ポリフェノールなど）による抗酸化力を総合的

に評価しているものである。BAP test 値の目安として 2201 $\mu\text{mol/L}$ 以上が適値、2200~2001 $\mu\text{mol/L}$ はボーダーライン、2000~1801 $\mu\text{mol/L}$ は抗酸化力がやや不足、1800~1601 $\mu\text{mol/L}$ は抗酸化力が不足、1600~1401 $\mu\text{mol/L}$ は抗酸化力がかなり不足、1400 $\mu\text{mol/L}$ 以下は抗酸化力が大幅に不足していると評価されている。

永田らによれば酸化ストレス防御系、特に d-ROM test 値および修正比の評価は生活習慣病の早期発見に有用であるといわれている。すなわち、生活習慣病の内因的な要素(遺伝、疾患そのもの、睡眠障害)は d-ROMs test 値によく反映し、食事内容(量、質)など外因的な要素は BAP test 値に反映するといわれている。さらに修正 BAP test 値 / d-ROM test 値で算出される修正比は、潜在的抗酸化能を表すとされている。修正比が 1 以上の場合、潜在的抗酸化能が大きく、1 以下の場合には潜在的抗酸化能が小さいとされている。また、QOL の高い治療を提供する場合において、この修正比の評価は欠かせないと考えられている。

本研究ではわずか 10 例だが、複数回のオゾン療法によって有意に d-ROMs test 値が下降し、BAP test 値は上昇し、潜在的抗酸化能は上昇した。すなわち、このオゾン療法が酸化ストレスを軽減し、抗酸化力および潜在的抗酸化能を増大させたと考えられる。

オゾン療法の酸化ストレスを低下させるメカニズムは、低用量のオゾンと血液成分との反応によって生じたオゾン過酸化物がセカンドメッセンジャーとして機能し、SOD、カタラーゼ、GSHpx、GSHred などの抗酸化系を亢進させると推測されている。これはプレコンディショニングやホルミシス・ストレスに共通する概念で、mild な酸化ストレスが SOD などのアンチオキシダント系酵素や様々な抗酸化系遺伝子の発現、蛋白質や酵素レベルの増加を引き起し、生体の抗酸化能を著しく亢進させ、健康を増進する作用を有するということである。Li, W. らは mild な酸化ストレスが Nrf2 を介して抗酸化系酵素産生を亢進したり、NF κ B の活性化阻害を介して炎症を抑制したり、がん細胞をアポトーシスに導いたりすることを述べている。今回の研究において、がんや糖尿病などの生活習慣病の患者で酸化ストレスを軽減せしめたことは、オゾン療法も前述と同様のメカニズムを有しているように推察される。このようにして抗酸化能の向上とともにより高い酸化ストレス耐性を持った生物学的システムが増強され、細胞を過剰な活性酸素種やフリーラジカル、さらには炎症あるいは悪性新生物から防御できるようになると考えられる。ただ、その分子機構の詳細は完全には解明されておらず、更なる今後の研究が期待されることである。

今後は臨床病態に応じた適正な治療計画を立案し、さらなる症例の積み重ねが必要であると考えている。

4. まとめ

10 例の成人に対し大量自家血液オゾン療法の施行前後で酸化ストレス、抗酸化力および潜在的抗酸化能を測定した結果、以下に示す結論が得られた。

- 1) 複数回の大量自家血液オゾン療法は、酸化ストレスを軽減する効果を有する。
- 2) 本療法は同時に抗酸化力および潜在的抗酸化能を上昇させる。

5. 参考文献

- 1) 日本医療・環境オゾン研究会：ヨーロッパにおける最新のオゾン療法。(医療・環境オゾン研究 増刊 2 号), 2002, 大阪
- 2) Trotti,R.,Carratelli,M.,Barbieri,M.et.al:Oxidative stress and a thrombophilic condition in alcoholic without severe liver disease.Heamatologica 86 :85-91,2001
- 3) Morganti,P.,Bruno,C.,Guarneri,F.et al.:Role of topical and nutritional supplement to modify the oxidative stress,Int. J.Cosm.Sci 24:331-339,2002
- 4) Favier A.:Oxidative stress in human diseases.Ann Pharm Fr. 64:390-6,2006.
- 5) 永田勝太郎, 長谷川拓也, その他:生活習慣病と酸化ストレス防御系. 心身医学 48 巻 3 号: 177-183, 2008.
- 6) 栗崎省吾, 上村晋一, その他:交流磁気治療における酸化ストレスへの効果. 日本磁気医学会誌 第 34 巻: 13-16, 2009.
- 7) 神力就子:医療・環境オゾン研究 増刊 2 号 2002 の補遺版, 2009.
- 8) 嵯峨井勝:オゾンの光と影~その酸化ストレスと作用メカニズムについて~. 第 16 回研究講演会要旨集 日本医療・環境オゾン研究会, 2011.
- 9) Li W,et al:Activation of Nrf2-antioxidant signaling attenuates NF- κ B-inflammatory response and

elicits apoptosis. *Biochem Pharmacol*, 76, 1485-1489, 2008.

文献抄録

Adjuvant hyperbaric oxygen and ozone therapy in the treatment of chronic leg and foot ulcers (pilot clinical study)

糖尿病性下肢創傷および足の褥瘡に対する補助的高圧酸素療法とオゾン療法

Ahmed M. Fathi, M. Nabil Mawsouf
 Proceedings of 19th Ozone World Congress of the IOA
 Tokyo, Aug 31-Sept 3, 2009

摂南大学薬学部 坂崎文俊、摂南大学理工学部 中室克彦

要旨 この予備的研究では、標準的な創傷治療で改善が認められず切断の必要に迫られている慢性潰瘍に対して補助的な高圧酸素療法とオゾン療法を行った臨床効果を報告する。高圧酸素療法とオゾン療法により、これらの潰瘍の回復が促進され、切断を回避することができた。補助的高圧酸素療法とオゾン療法は相加的な治療効果を示した。

キーワード: 高圧酸素療法、オゾン療法、脚潰瘍、足潰瘍

1. 背景

下肢潰瘍は、人口の1%が一生涯のうちに罹患し、常時1000人に1.5人が罹患しており問題となっている。下肢潰瘍は男性よりも女性に多く、年齢とともに増加する。これは多くの場合、静脈に関する疾患である。末梢血管障害が併発している場合や、末梢血管障害が潰瘍の主要な要因である場合もある。糖尿病やリウマチ疾患が関与している場合もある。潰瘍は慢性疾患であり、治癒するまでに数ヶ月あるいは数年を要するうえに、治癒後の再発率が高い。その治療法には国際レベルでも地域レベルにおいても多様な方法が存在する。

高圧酸素療法は、酸素を血液に溶解させて体組織に送達させるために有効な方法である。潜水病の治療に用いられる専用の治療器を用い、患者に100%酸素ガスを大気圧よりも高い圧力で吸引させる²⁾⁴⁾。

オゾンは強い酸化剤であるが⁵⁾、オゾンによって酸化的状態にすると、内因性の抗酸化系を刺激あるいは保護し、キサンチン/キサンチンオキシダーゼ系による活性酸素生成を阻害することが、四塩化炭素による肝障害の誘発や肝臓および腎臓虚血再環流障害に関する研究で示されている⁶⁾⁹⁾。オゾンは殺菌力、酸素代謝に及ぼす影響およびその他の効果により、糖尿病性壊疽の治療において好成績を収めてきた。そこで本研究では、高圧酸素療法とオゾン療法を慢性潰瘍に適用し、その治療効果に関する臨床評価を行った結果を報告する。

2. 方法

1) 患者: この予備的研究は臨床的に下肢あるいは足の潰瘍と診断された15例について、2007年から2008年にかけて行われた。患者を症状の重篤度によって3群に分け、5人に高圧酸素療法、5人にオゾン療法を行い、5人に高圧酸素療法とオゾン療法の併用療法を行った。

2) 診断/評価: 既往症、身体検査、潰瘍試験、臨床調査、足首上腕圧力値(ABPI)、他の原因を除外する調査、創傷の測定、難治性潰瘍の確認を行った。

3) 創傷の管理: 創傷治療の一般的な規則に従い、正確な診断と創傷の段階の評価、血管の状態(ABPI)の評価、血糖の制御に関する評価、根本原因の治療、栄養失調の是正、感染症の治療、壊死組織と下層にある骨髓炎部分の創面切除、創面切除によって生じた空隙の閉鎖、創部処置を行い、最後に補助療法としてオゾン療法¹¹⁾を行った。

4) 高圧酸素療法(高圧酸素療法): Jain KKの方法¹²⁾に従い、アメリカETC社製Multiplace Baramed 6/2/6